



Ovar-Autoantikörper

- Testparameter**
- ▶ anti-Ovar
 - ▶ Steroid-17- α -Hydroxylase-Autoantikörper
 - ▶ Side-chain-cleavage-enzyme-Autoantikörper

- Siehe auch**
- ▶ Reproduktionstrakt - krankheitsassoziierte Autoantikörper

Immunpathologie Unter dem Begriff Ovar-Autoantikörper wird eine heterogene Gruppe von Autoantikörpern verstanden, die sich gegen verschiedene Antigene der Ovarien richten. Sie wurden bei Patienten mit prämaturer Ovarialinsuffizienz, Infertilität unklarer Genese, nach *in-vitro*-Fertilisation, vereinzelt auch bei anderen Grunderkrankungen wie Kollagenosen, insbesondere dem systemischen Lupus erythematoses (SLE), aber auch bei gesunden Personen gefunden.

Mit **immunhistologischen** Methoden (Indirekter Immunfluoreszenztest, Kryostatschnitte oder andere mikroskopische Präparate) wurden an humanen Ovarien sowie an Ovarien von Primaten oder Ratten Autoantikörper gegen zytoplasmatische Antigene in Oozyten, gegen die Zona pellucida oder gegen Steroidhormon-synthetisierende Zellen der Follikel oder der Corpora lutea (Granulosazellen, Granulosa-Luteinzellen, Thecazellen, Theca-Luteinzellen) nachgewiesen. Mit unterschiedlich gereinigten **Extrakten** aus humanen Ovarien, Rinder-, Schweine- oder Rattenovarien wurden mit Elisa, Westernblot, passiver Hämagglutination ebenfalls Ovar-Antikörper nachgewiesen, deren Antigenspezifität zumeist jedoch nicht definiert werden konnte. Die Ergebnisse der bei diesen mit sehr heterogenen Methoden durchgeführten Untersuchungen lassen sich nur ungenügend vergleichen. Es wurde auch nie zweifelsfrei gezeigt, dass sich die nachgewiesenen Antikörper gegen Ovar-spezifische Antigene richten. In der Regel wurde kein Ergebnis von einem anderen Untersucher eindeutig bestätigt.

Unterscheiden lassen sich Antikörper gegen:

- ▶ Steroidhormonzellen und Enzyme des Steroidhormonmetabolismus
- ▶ Oozyten
- ▶ Zona pellucida
- ▶ Östrogenrezeptoren.

Steroidhormonzellen, Enzyme Bisher wurden vier von den an der Steroidhormonsynthese beteiligten Enzymen als mögliche Antigene solcher Antikörper identifiziert. Es handelt sich um die Steroid-17 α -Hydroxylase (P450 c17), das Seitenkettenspaltungsenzym (P450 scc, Side-chain-cleavage-enzyme), die β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase und die Aromatase. Letzteres Enzym dient der Aromatisierung der in den Zellen der Theca-Interna synthetisierten Androgene zu Östrogenen (Östron, Östradiol, Östriol) nach deren Übertritt in die Granulosazellen.

Diese Enzyme sind allerdings nicht für das Ovar spezifisch. Sie werden auch in den Leydig'schen Zellen der Testes, den Synzytiotrophoblasten der Plazenta und in der Nebennierenrinde exprimiert.

Antikörper gegen diese Enzyme sind wahrscheinlich für die im IIFT nachweisbaren Reaktionen mit Theca-, Granulosa- und Corpus luteum-Zellen des Ovars verantwortlich. In indirekten Immunfluoreszenztest reagieren solche Autoantikörper mit Steroidhormon-synthetisierten Zellen in der Nebennierenrinde, in den Graf'schen Follikeln und im Corpus luteum des Ovars, mit den Leydigzellen des Hodens und im Synzytiotrophoblasten der Plazenta.

Die Angaben über die Häufigkeit dieser Autoantikörper bei der prämaturnen Ovarialinsuffizienz (POF) schwanken von 1 - 58 %. Antikörper gegen diese Enzyme (P450 scc, P450 c17) wurden gehäuft bei Patienten mit Morbus Addison oder einem autoimmunen endokrinen Syndrom (APS 1, 2) in Verbindung mit einer Ovarialinsuffizienz gefunden, selten jedoch bei Patientinnen



Ovar-Autoantikörper

mit prämaturer Ovarialinsuffizienz ohne eine solche Begleiterkrankung. Die Steroidzellen-Autoantikörper, die bei der POF in Verbindung mit einem Morbus Addison auftreten und die enge Verbindung der beiden Krankheitsbilder lassen eine gemeinsame Autoimmunantwort in Nebennierenrinde und Ovar vermuten. Ein weiteres Enzym, die 3β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase wurde als ein potentieller Autoantigen bei der POF vermutet. Antikörper wurden ebenfalls nur in Verbindung mit Morbus Addison und dazu in einer noch sehr geringen Frequenz gefunden. Der isolierte Morbus Addison geht mit Autoantikörpern gegen die 21-Steroid-Hydroxylase (P450 c21) einher.

Zona pellucida

Die Zona pellucida ist eine beim Menschen etwa $13\ \mu\text{m}$ dicke Glykoproteinhülle, welche die Eizelle umhüllt und sie von den umliegenden Follikel- und Kumuluszellen abgrenzt. Sie stellt ein loses Maschenwerk von Fibrillen dar, das für Makromoleküle aber nicht für Spermatozoen noch durchlässig ist. Die Proteine der Zona pellucida werden sowohl von den Eizellen als auch von den Granulosazellen gebildet. Die menschliche Zona pellucida besteht aus den drei Glykoproteinen ZP1 (Mr 59,4 kDa, Chromosom 1q43; Gen ZP4), ZP2 (Mr 82,4 kDa, Chromosom 16p12,3) und ZP3 (Mr 47,0 kDa, Chromosom 7q11.23). Die Molekulargewichte der einzelnen Glykoproteine sind wegen der zahlreichen posttranslationalen Modifikationen wie N- und O-glykosidischer Glykosilierungen, Sulfatierungen sehr heterogen. Zwischen den ZP-Proteinen verschiedener Spezies bestehen Homologien von 60 - 90 % auf Proteinebene.

Die bisher am besten untersuchte Zona pellucida der Maus enthält als Grundbaustein eine aus multiplen heterodimeren ZP2-ZP3-Einheiten aufgebaute Faserstruktur, die durch disulfidisch verbundene Dimere aus ZP1-Untereinheiten quervernetzt wird (ZP₁, ZP₂₁₀, ZP₃₁₀). Das ZP₃-Glykoprotein spielt bei der Maus eine zentrale Rolle für die primäre spezifische Bindung der Spermatozoen an die Eizelle und für die Induktion der Akrosomreaktion.

Autoantikörper gegen die Zona pellucida werden als eine Ursache der Infertilität bei Frauen angesehen. Bei Frauen mit ungeklärter Infertilität wurden diese Antikörper in 5,6 % gefunden, bei Kontrollen in nur 1,7 %. Es wurde vermutet, dass Antikörper gegen die Zona pellucida mit der Sperma-Oozytenaktion interferieren und so zur Infertilität führen. Tiermodelle haben jedoch gezeigt, dass die Zona pellucida-Antikörper mit der Entwicklung des Follikels interferieren und zu einer follikulären Depletion und Amenorrhö führen. Antikörper gegen die Zona pellucida wurden auch bei 3 von 34 Patienten mit POF gefunden. Unter Verwendung des rekombinanten ZP₃-Proteins. Solche Antikörper fanden sich aber auch bei 3 von 6 Postmenopause-Frauen. Sie könnten daher eher durch die Zerstörung des Follikels entstehen als deren Ursache darstellen. Die Zona pellucida besteht auch in adretischen Follikeln.

Antikörper gegen die Zona pellucida fanden sich auch bei polyglandulärem Syndrom I (APS I), Endometriose, *in-vitro*-Fertilisierung, systemischem Lupus erythematodes, Morbus Addison, prämaturre, Tubektomie und Tubenligatur.

Östrogenrezeptoren

Eine weitere Gruppe von Untersuchungen galten dem Nachweis von Autoantikörpern gegen Östrogenrezeptoren (FSH- und LH-Rezeptoren auf Follikelzellen). Widersprüchliche Resultate wurden auch bei diesen Untersuchungen mit sog. Rezeptor-Antikörpern erhalten. Rezeptor-Antikörper sind gegen Membranrezeptoren für ein Hormon gerichtet und diese Autoantikörper können die Wirkung des Hormons imitieren, weil sie eine ähnliche Spezifität und Affinität für den Rezeptor haben wie das Hormon. Stimulierende Antikörper gegen den TSH-Rezeptor sind eine Ursache des Morbus Basedow. Auf der anderen Seite können Rezeptor-Antikörper auch die Aktion des korrespondierenden Hormons blockieren, wenn sie keine stimulierende Wirkung besitzen und den Rezeptor binden und blockieren. Blockierende Rezeptor-Antikörper sind bei der Myasthenia gravis, bei einigen Formen des Insulin-resistenten Diabetes und beim primären Hypoparathyreoidismus (blockierende Antikörper gegenüber TSH) beschrieben.



Ovar-Autoantikörper

So könnten Antikörper gegen LH- und FSH-Rezeptoren diese blockieren und zu einer Ovarialinsuffizienz führen. Mehrere Untersuchungen mit Seren von POF-Patientinnen wurden durchgeführt. Die Resultate sind jedoch widersprüchlich und Rezeptor-Antikörper wurden auch bei Patienten mit iatrogener Ovarialinsuffizienz gefunden. Auch eine Inhibition klonierter humaner LH- und FSH-Rezeptoren durch Immunglobuline von POF-Patienten konnte nicht nachgewiesen werden. LH- und FSH-Rezeptor-Antikörper sind denkbar, ihre genaue Rolle und Prävalenz ist jedoch noch nicht bekannt.

Vorkommen

Antikörper gegen Ovar-Antigene wurden bei der prämaturnen Ovarialinsuffizienz (POF), bei Infertilität unklarer Genese und anderen Erkrankungen beschrieben.

Die prämaturne Ovarialinsuffizienz ist ein Syndrom, bei dem die Menopause vor dem 40. Lebensjahr einsetzt. Als Ursachen werden genetische Faktoren (Enzymomalitäten), iatrogene Faktoren (zytotoxische Medikamente, Bestrahlung, Ovarialektomie), Infektionen angeführt. In den meisten Fällen lässt sich die Ursache jedoch nicht ausmachen. Hierfür werden dann häufig mögliche Autoimmunphänomene als pathologische Faktoren diskutiert. Begründungen hierfür werden darin gesehen, dass die POF häufig mit anderen Autoimmunerkrankungen assoziiert ist (Morbus Basedow 7 - 18 %, APS1 3 - 10 %, APS2 10 %, Hashimoto-Thyreoiditis 15 - 37 %, Morbus Crohn 3 %, Autoimmunthyreoiditis 5 - 33 %, Morbus Addison 8 - 25 %, Vitiligo 3 %, SLE 5 %, Myasthenia gravis 5 %, rheumatoide Arthritis 2,7 %).

Werden alle Fälle mit Morbus Addison eliminiert, finden sich in etwa 15 % Assoziationen mit Autoimmunerkrankungen. Häufig finden sich auch Antikörper gegen nicht-organspezifische Antigene, insbesondere Phospholipide, Histone, Polynukleotide, Zellkern-Antigene, native DNA, Rheumafaktoren, Parietalzellen, Pankreasinseln, Nebennierenzellen, glatte Muskulatur. So waren in einer Studie Antikörper gegen Kerne 42 %, native DNA 25 %, Rheumafaktor 41 %, Parietalzellen 43 %, Inselzellen 20 %, Nebennierenzellen 15 %, glatte Muskulatur 53 % beschrieben worden. Insgesamt hatten 92 % der Patienten Antikörper gegen irgendeines dieser Antigene.

Als Hinweis für eine Autoimmunpathogenese der POF wird angeführt, dass die POF mit anderen Autoimmunerkrankungen assoziiert ist, dass Beziehungen zum HLA-System bestehen, dass zirkulierende Antikörper gegen Ovarialgewebe vorhanden sind und dass eine lymphozytäre Infiltration der Ovarien vorliegt sowie andere Veränderungen im zellulären Immunsystem. Die lymphozytäre Oophoritis deutet auf eine Immunpathogenese hin, kann jedoch auch durch andere Pathomechanismen wie z. B. eine Virusinfektion entstehen. Sie ist ohnehin nicht sehr häufig bei der POF anzutreffen.

Nachweismethoden

Zum Nachweis der Antikörper im Serum oder Plasma können u. a. Radioimmunopräzipitation oder indirekter Immunfluoreszenztest eingesetzt werden.